

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

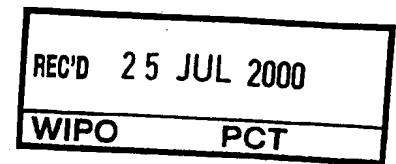
**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 00 105410

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-  
Inhibitoren und ihre Verwendung in Arzneimitteln"

am 25. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-  
chen Unterlage dieser Patentanmeldung.

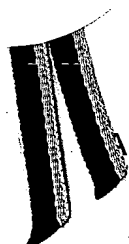
Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 31/44 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. April 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag



Patentzeichen: 199 29 065.2

Dzierzen

**Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und  
ihre Verwendung in Arzneimitteln**

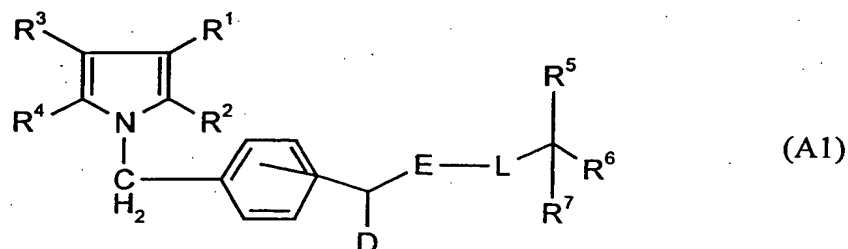
5 Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem  
ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-  
Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Arznei-  
mittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

10 Die Verbindungen der Komponente A sind bereits als ApoB-Sekretionsinhibitoren in  
den Publikationen EP 705 831, EP 779 279, EP 779 276, EP 802 198 und  
EP 799 828 beschrieben. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf eine Kombination  
mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.

15 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind eine dem Fachmann gut bekannte Klasse von  
Lipidsenkern. Im Rahmen dieser Erfindung als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren  
bevorzugte Statine sind z.B. beschrieben in EP 325 130 oder US 5 177 080.

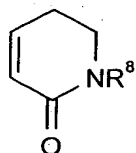
20 Aus PCT WO 98/31366 und WO 98/03069 sind Kombinationen von MTP-  
Inhibitoren mit anderen Cholesterolsenkenden Verbindungen bekannt. Die dort  
konkret genannten MTP-Inhibitoren unterscheiden sich jedoch eindeutig in ihrer  
chemischen Struktur von den ausgewählten MTP-Inhibitoren, die in der vorliegenden  
Erfindung beansprucht werden.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Kombination  
mindestens eines MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



in welcher

$R^1$  und  $R^2$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

$R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter  $R^1/R^2$  und  $R^3/R^4$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für gerad-

kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

5 L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup> steht,

worin

10 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

15 R<sup>5</sup> für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

20 wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>10</sup> oder -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiert sind,

worin

30 R<sup>10</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>11</sup> bzw. R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel -O-CO-R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>15</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>16</sup> substituiert sind,

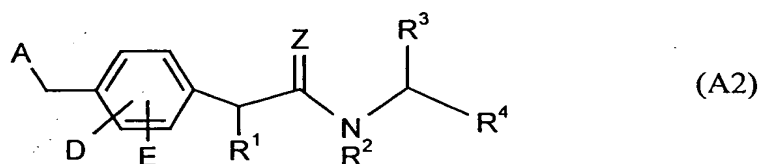
worin

$R^{16}$  Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder  
 5 verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^7$  für Wasserstoff steht oder

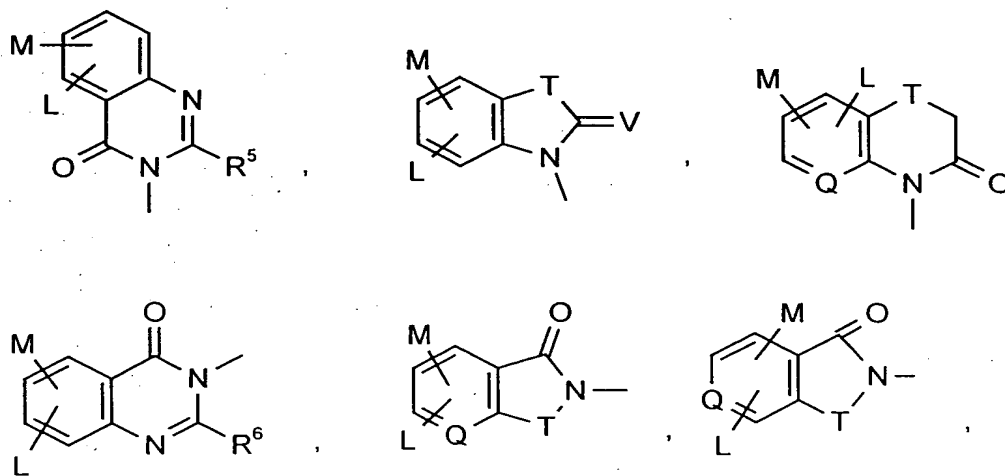
$R^6$  und  $R^7$  gemeinsam für die Gruppe der Formel  $=O$  stehen,

10 oder der allgemeinen Formel (A2)

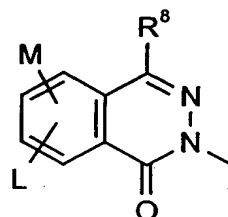
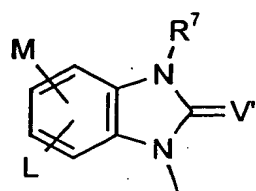


in welcher

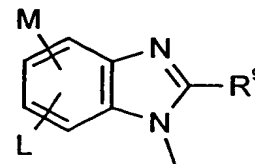
15 A für einen Rest der Formel







oder



steht,

worin

5

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel -SO<sub>2</sub> oder -CO oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und

20

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

R<sup>9</sup> Trifluormethyl, Benzyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteratomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach

gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel  $-S(O)_a-R^{10}$  bedeutet,

5

worin

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

10

$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl oder Aroyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

D und E gleich oder verschieden sind und

25

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

30

$R^I$  für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen

steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

10

für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{-OH}$  oder  $\text{CH}_2\text{O-CO-R}^{11}$  steht,

20

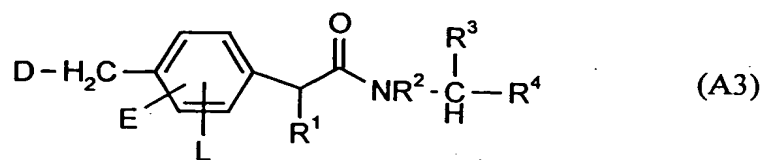
worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

oder der allgemeinen Formel (A3)

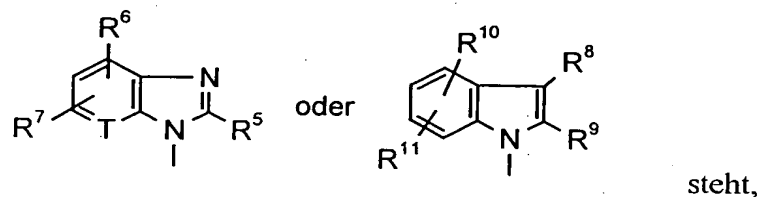
30



in welcher

D für einen Rest der Formel

5



worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

10

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

20

oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R<sup>5</sup> auch Benzyl bedeuten kann,

25

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

5

R<sup>1</sup> für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

15

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

20

25 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{-OH}$  oder  $\text{CH}_2\text{O-CO-R}^{12}$  steht,

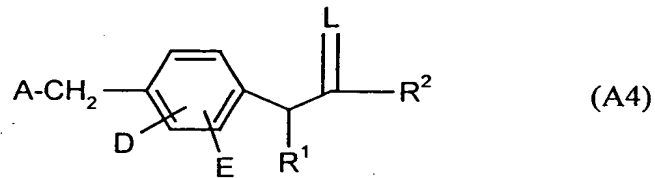
worin

30

R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-

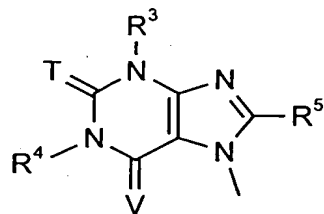
fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5 oder der allgemeinen Formel (A4)

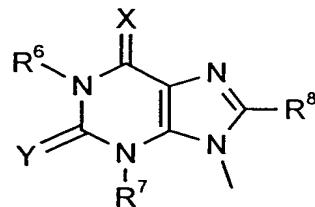


in welcher

10 A für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

15

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

20

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

$R^5$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_a-NR^9R^{10}$  substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

10

$R^1$  für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder

15

für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringssysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{11}R^{12}$  substituiert sind,

20

25

worin

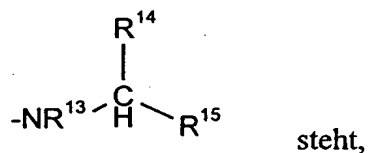
$R^{11}$  und  $R^{12}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^9$  und  $R^{10}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,



R<sup>2</sup> für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



5

worin

R<sup>13</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

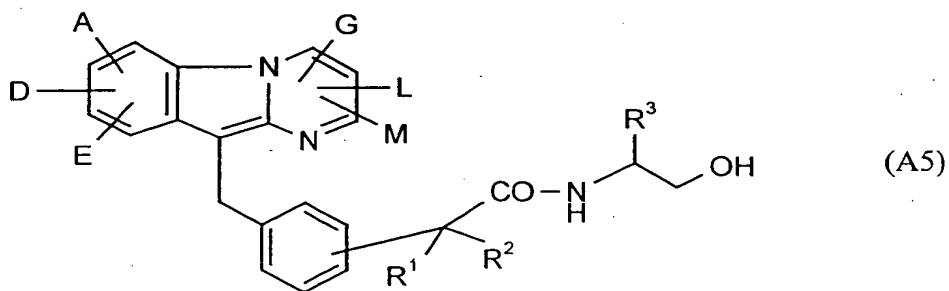
R<sup>14</sup> Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

15

R<sup>15</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)

20



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

R<sup>3</sup> für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>4</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> substituiert ist,

worin

$R^4$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

$R^5$  bzw.  $R^6$  gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -  $NR^7R^8$  substituiert ist,

worin

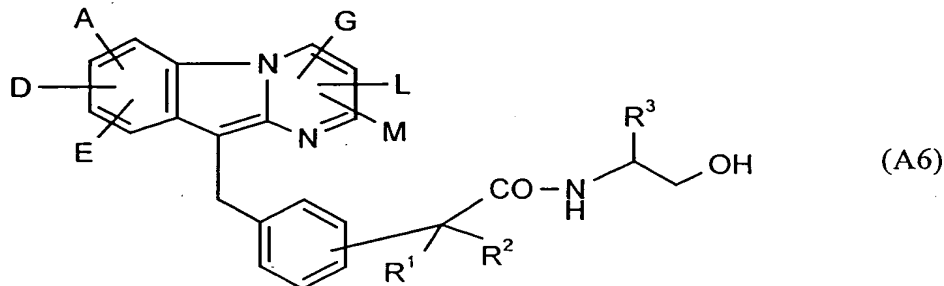
15

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder der allgemeinen Formel (A6)

20



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

25

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges

oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

10

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

15

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

20

$R^3$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^4$  oder  $-NR^5R^6$  substituiert ist,

30

worin

$R^4$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^5$  bzw.  $R^6$  gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -  $NR^7R^8$  substituiert ist,

worin

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B bei der Prophylaxe und Behandlung von Herzkreislauferkrankungen, vorzugsweise solchen Herzkreislauferkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert sind, wie z.B. Störungen des Fettstoffwechsels oder des Kohlehydratstoffwechsels, wie z.B. Diabetes.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Arzneizubereitungen enthaltend diese Kombinationen der Komponenten A und B und ihre Herstellung.

Als Kombinationspartner der Komponente A sind von großem Interesse die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (A1), ebenfalls von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der nachfolgenden Beispiele 1 bis 119, insbesondere die Verbindungen der Beispiele 92 bis 119, ganz besonders die Verbindungen der

Beispiele 48 und 80, (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 48) und (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid (Beispiel 80).

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird auch die Verwendung der physiologisch unbedenklichen Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren beansprucht. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind z.B. Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der oben aufgeführten MTP-Inhibitoren können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

20

Die erfindungsgemäßen MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomere einheitlichen Bestandteile trennen.

25

30

Die Kombinationen der ausgewählten MTP-Inhibitoren gemäß den allgemeinen Formeln (A1) – (A6) als Komponente A und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente (B) ist neu.

5 Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Kombinationen unerwartete wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, insbesondere sind sie geeignet zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, die mit Stoffwechselstörungen assoziiert sind.

10 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren stehen im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Bevorzugt sind unter diesem Begriff Statine, wie sie beispielsweise in EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4346 227, EP 22 478 oder EP 114 027 beschrieben sind.

15 Bevorzugt seien genannt Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin

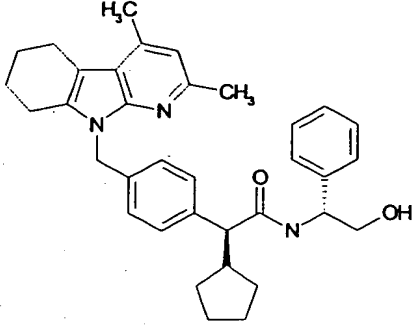
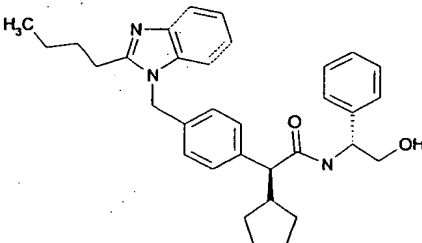
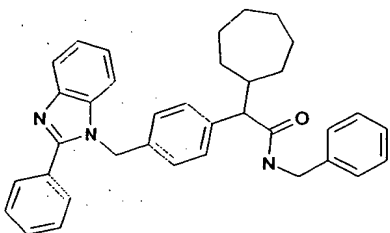
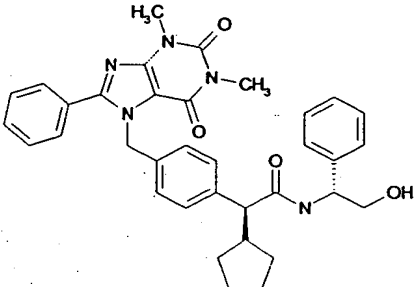
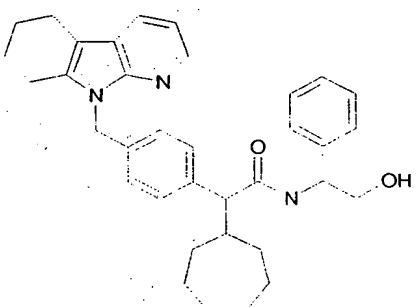
Besonders bevorzugt ist Cerivastatin.

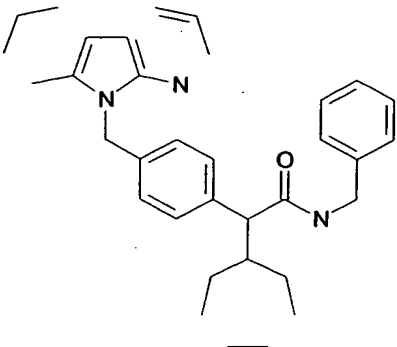
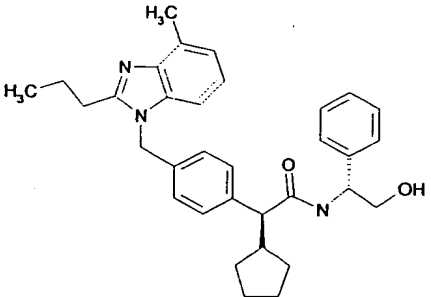
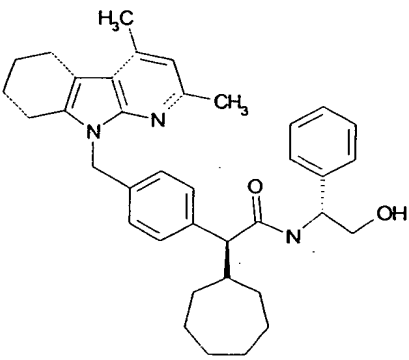
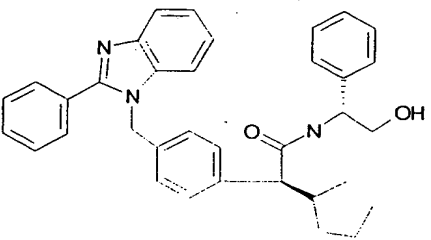
20 Statine können in Form ihrer Ester oder Lactone oder als Carbonsäure bzw. Salze der Carbonsäure vorliegen. Bei Cerivastatin wird besonders bevorzugt das Natriumsalz (Cerivastatin-Natrium) eingesetzt.

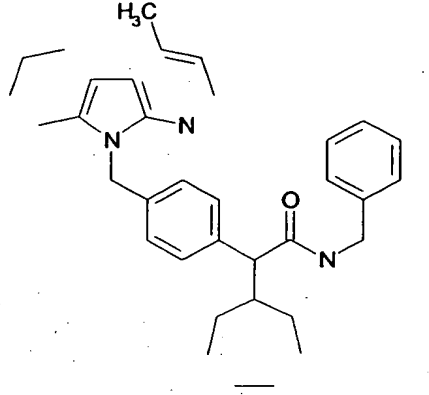
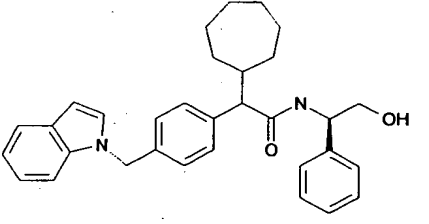
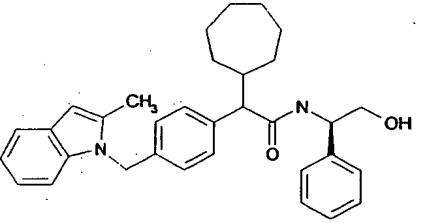
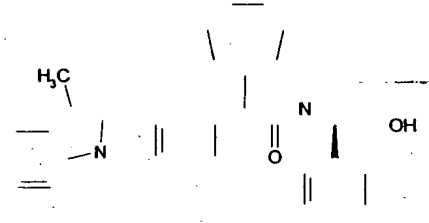
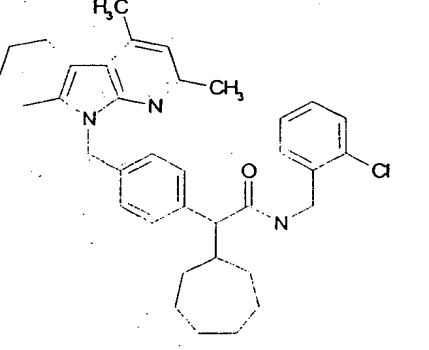
25 Bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen :

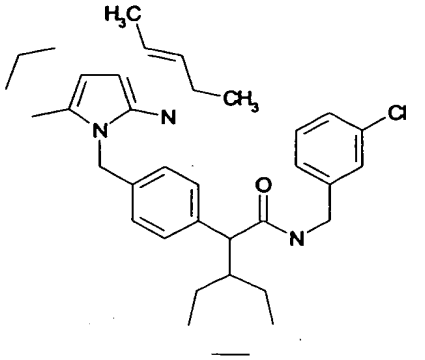
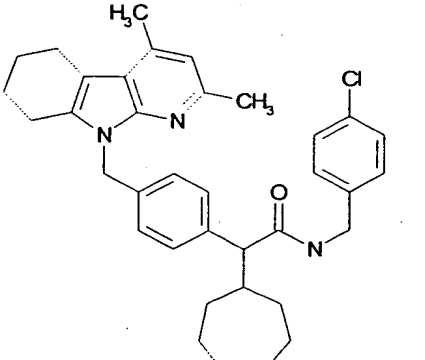
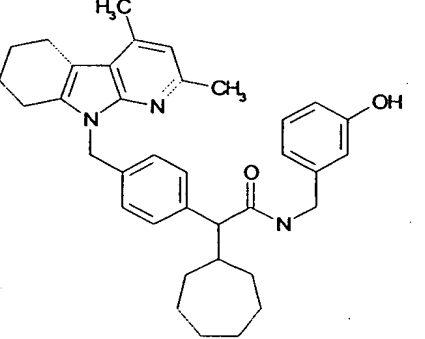
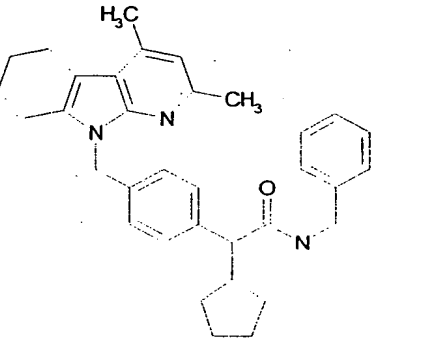
Seite 21 - 49 Excel-Tabellen

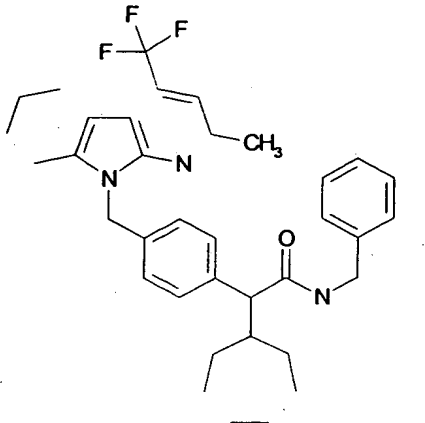
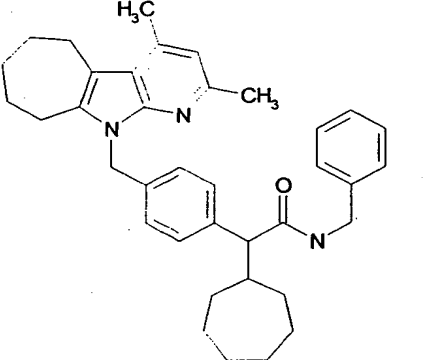
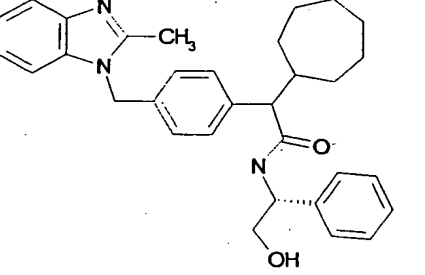
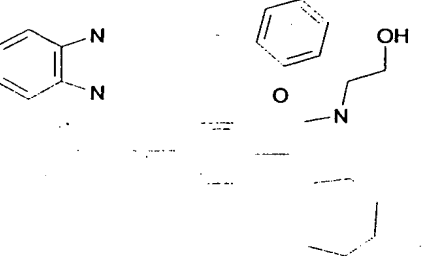


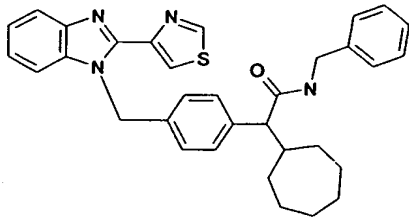
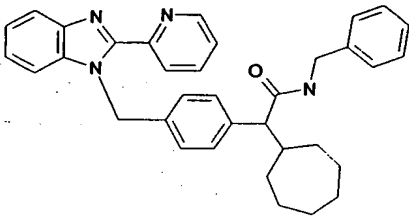
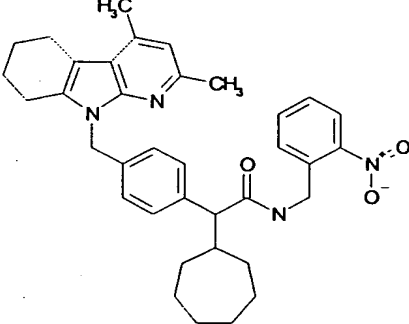
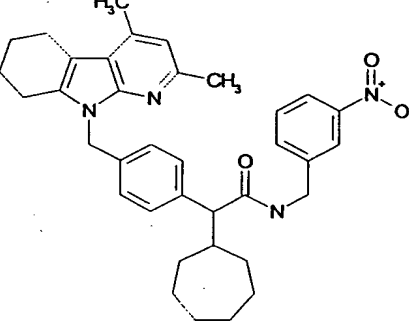
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
1		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
2		2-[4-(2-Butyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
3		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-phenyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
4		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
5		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

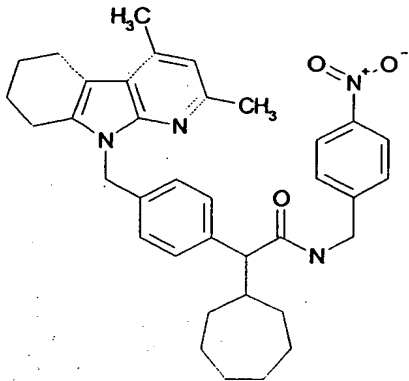
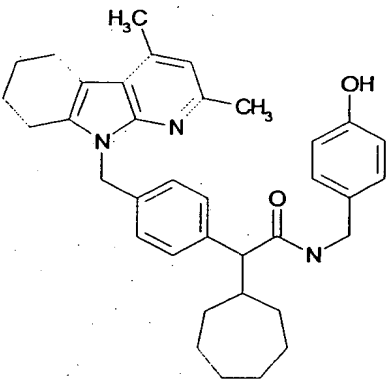
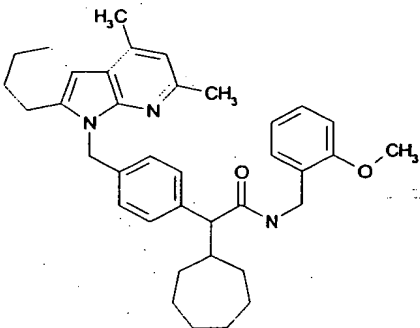
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
6		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
7		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-2-propylbenzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
8		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
9		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-phenylbenzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

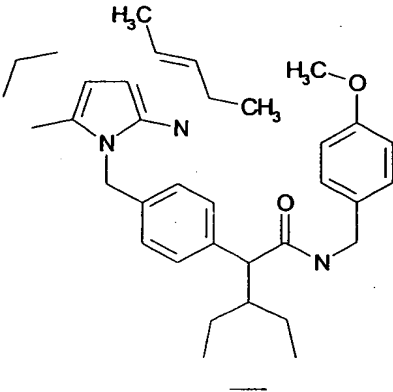
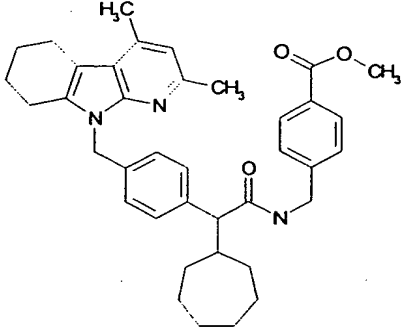
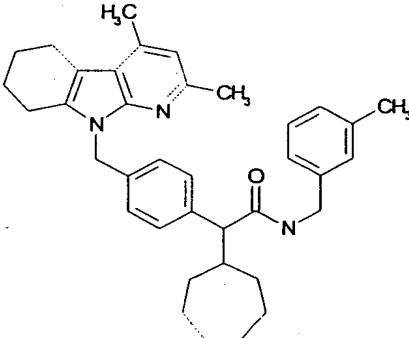
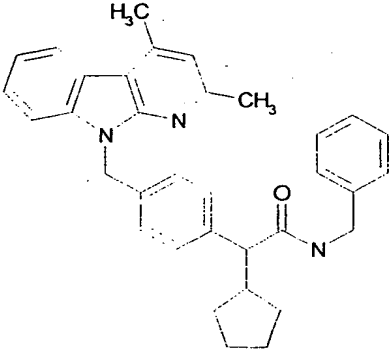
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
10		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
11		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-(4-indol-1-ylmethyl-phenyl)-acetamide
12		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
13		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(3-methyl-indol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
14		N-(2-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
15		N-(3-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
16		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
17		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxy-benzyl)-acetamide
18		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

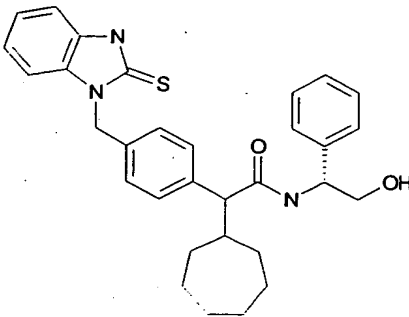
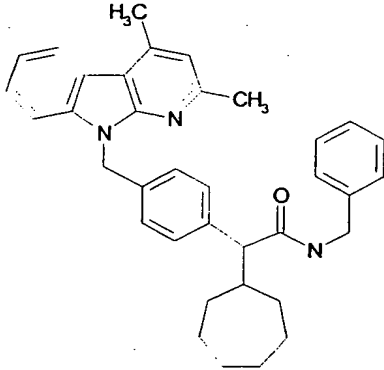
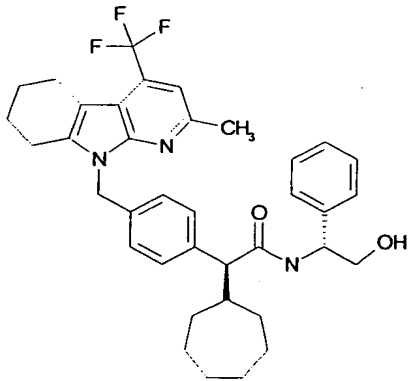
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
19		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
20		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
21		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-benzimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
22		2-(4-Benzoimidazol-1-ylmethyl-phenyl)-2-cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

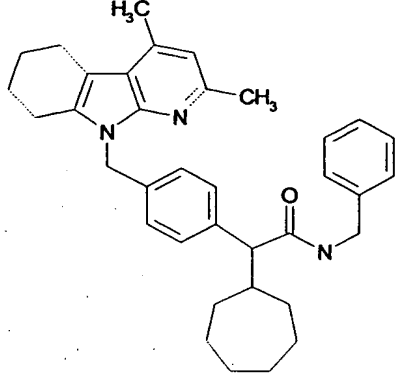
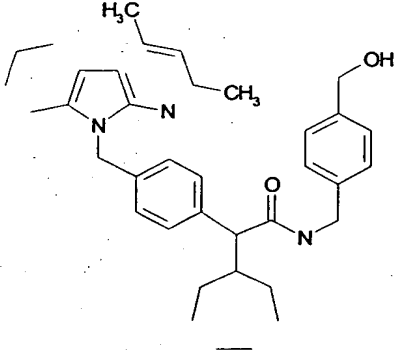
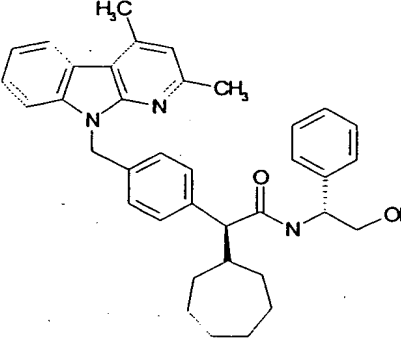
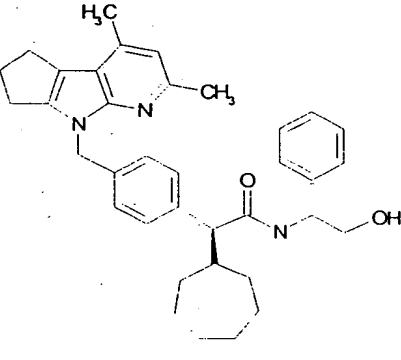
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
23		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
24		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
25		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-nitro-benzyl)-acetamide
26		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-nitro-benzyl)-acetamide

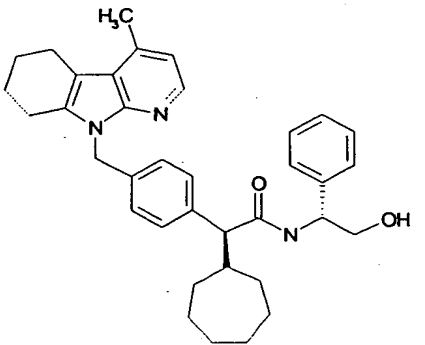
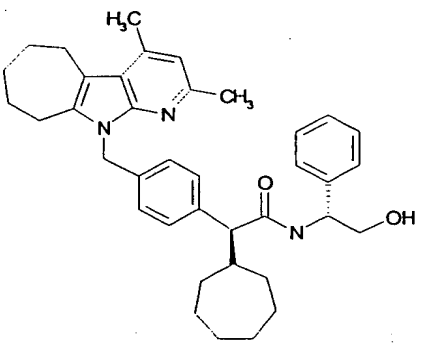
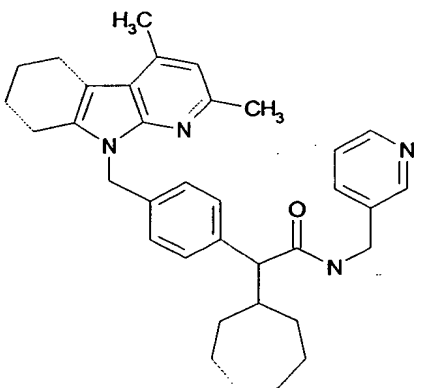
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
27		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-nitro-benzyl)-acetamide
28		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-benzyl)-acetamide
29		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamide

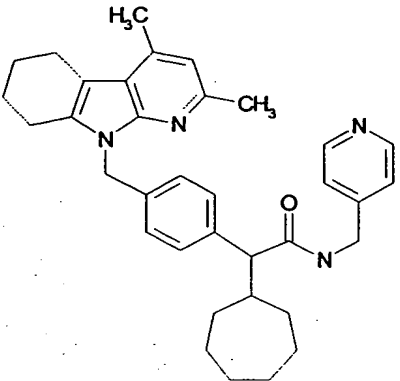
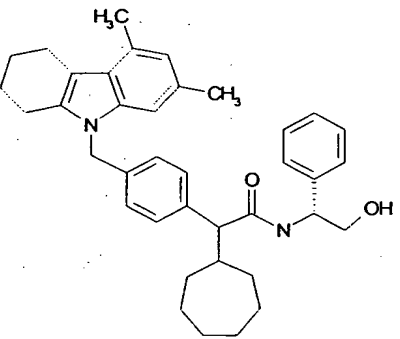
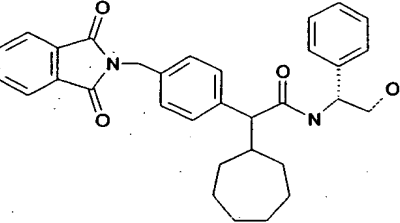
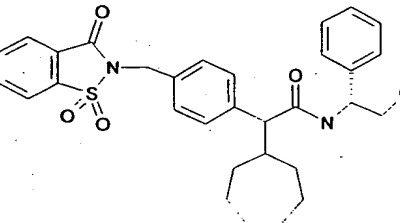
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
30		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxybenzyl)-acetamide
31		4-({2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetyl-amino}-methyl)-benzoic acid methyl ester
32		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-methylbenzyl)-acetamide
33		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

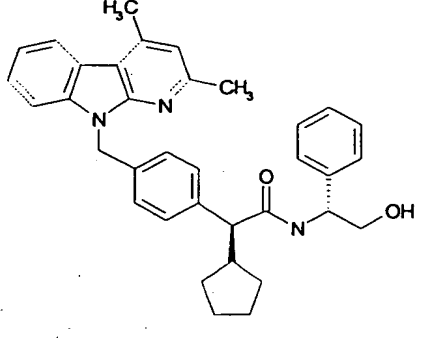
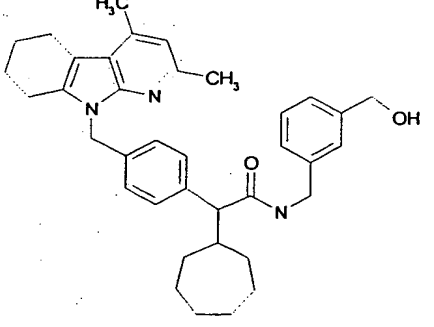
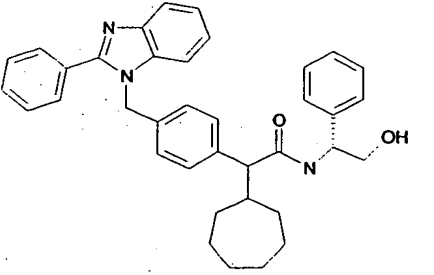
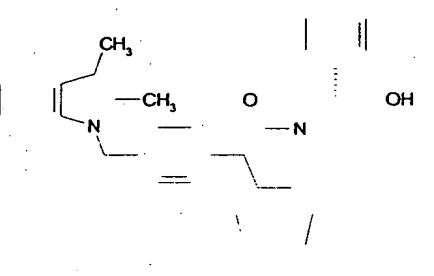


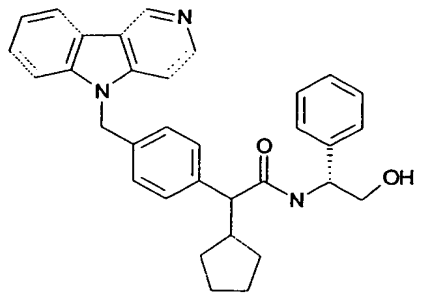
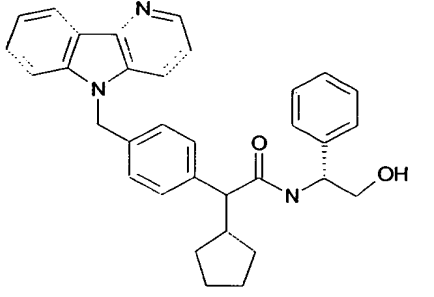
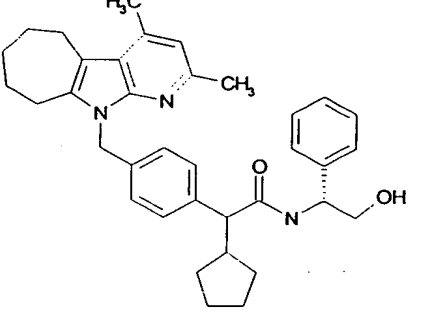
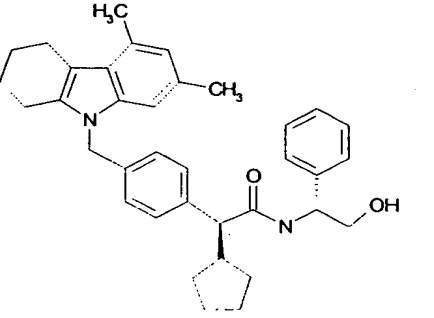
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
34		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
35		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
36		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

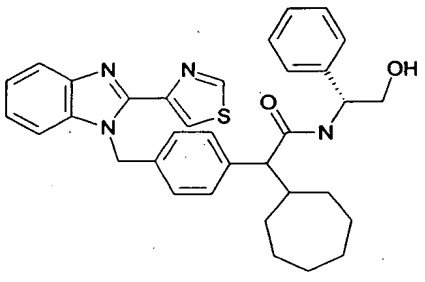
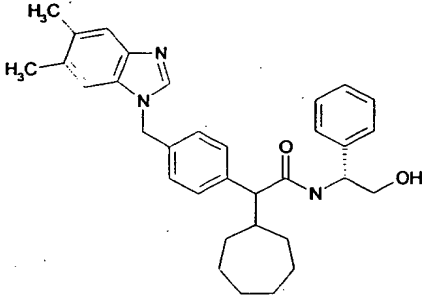
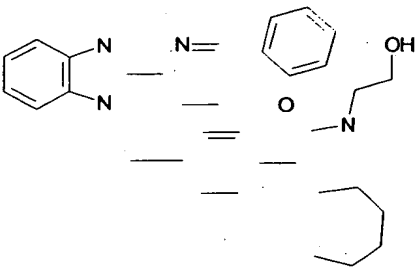
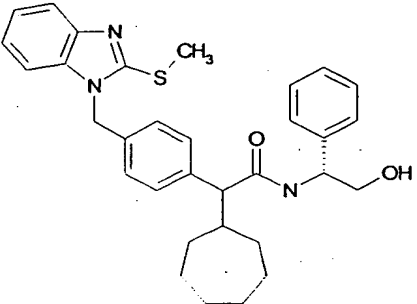
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
37		N-Benzyl-2-cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
38		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxymethyl-benzyl)-acetamide
39		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
40		2-Cycloheptyl-2-[4-(4,6-dimethyl-2,3-dihydro-1H-7,8-diazacyclopenta[a]inden-8-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

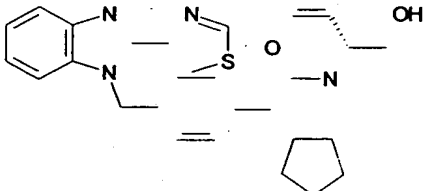
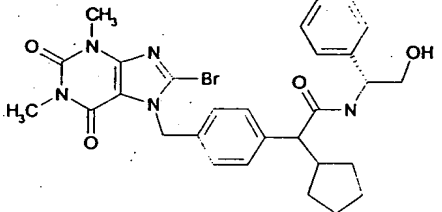
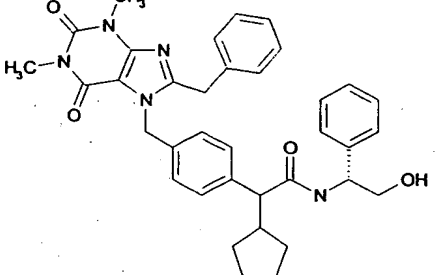
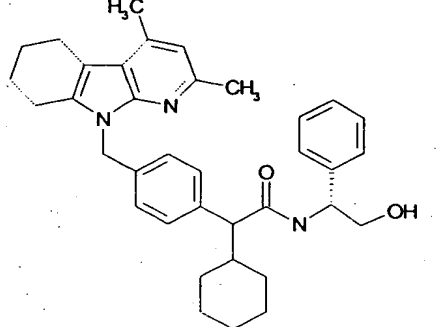
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
41		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
42		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
43		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
44		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide
45		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
46		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
47		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

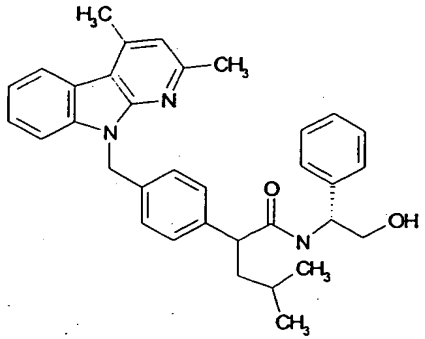
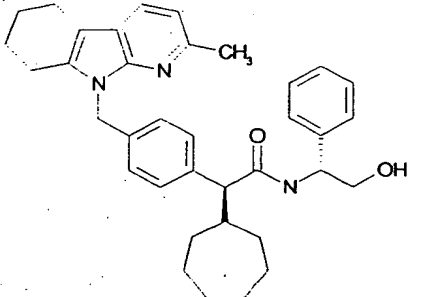
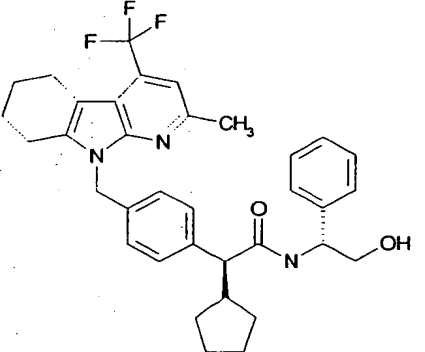
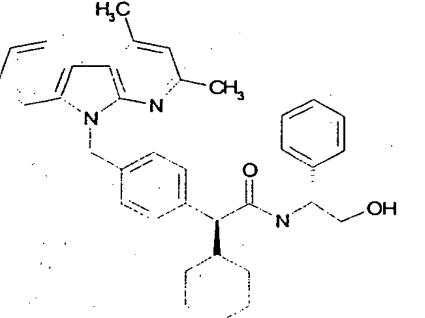
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
48		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenylethyl)-acetamide
49		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxymethylbenzyl)-acetamide
50		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-phenylbenzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
51		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,3-dimethylindol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-acetamide

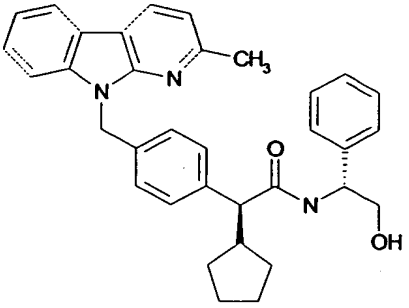
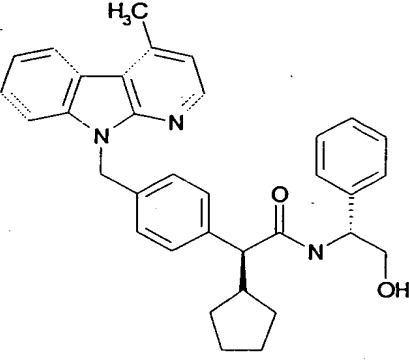
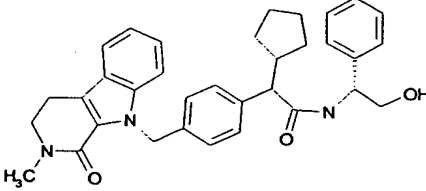
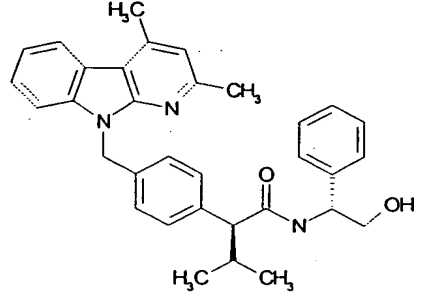
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
52		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
53		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-(4-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl-phenyl)-acetamide
54		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-1,10-diaza-benzo[a]azulen-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
55		2-Cyclopentyl-2-[4-(5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

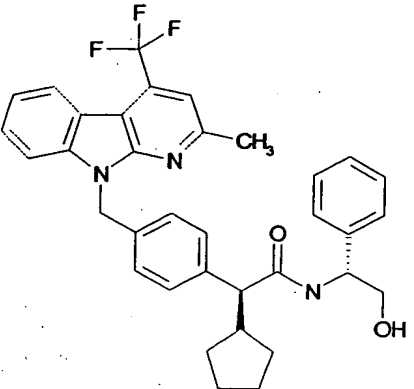
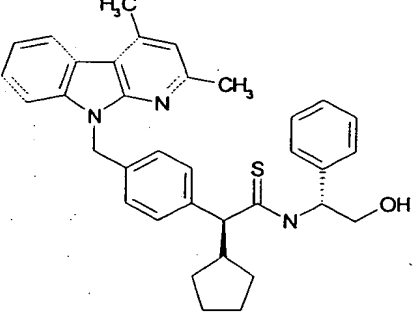
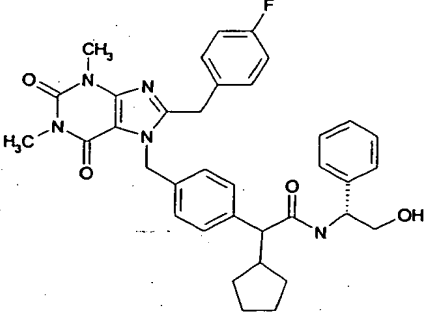
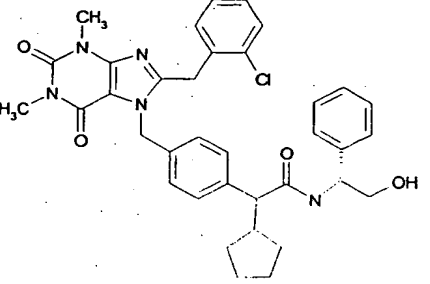
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
56		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
57		2-Cycloheptyl-2-[4-(5,6-dimethyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
58		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-pyridin-2-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
59		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methylsulfanyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

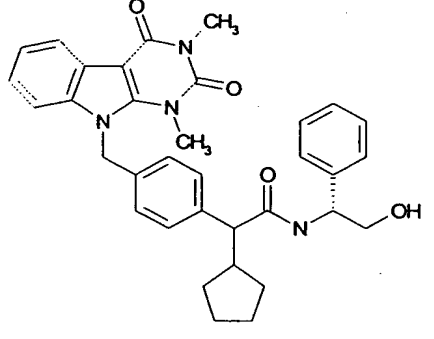
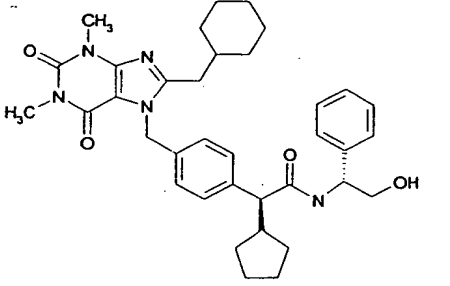
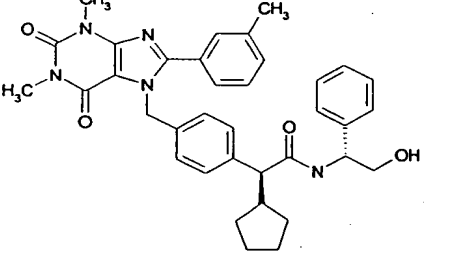
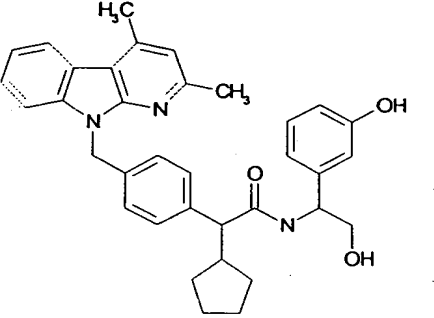
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
60		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-thiazol-4-yl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
61		2-[4-(8-Bromo-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
62		2-[4-(8-Benzyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
63		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide



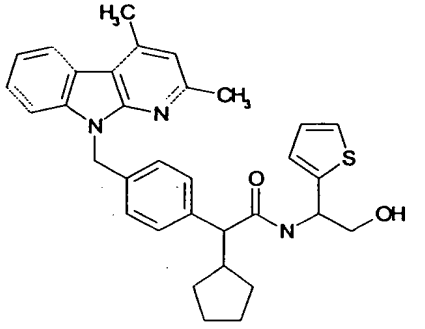
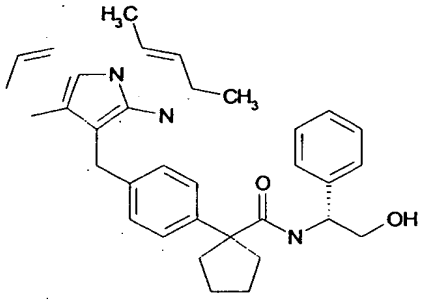
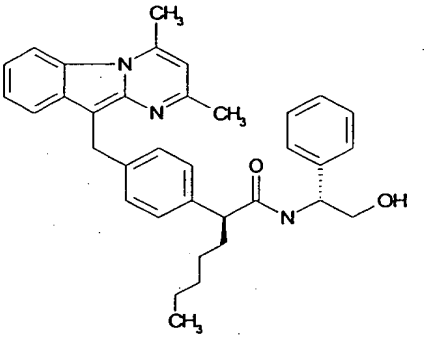
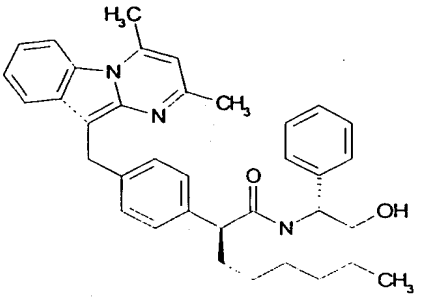
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
64		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
65		2-Cycloheptyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
66		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
67		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

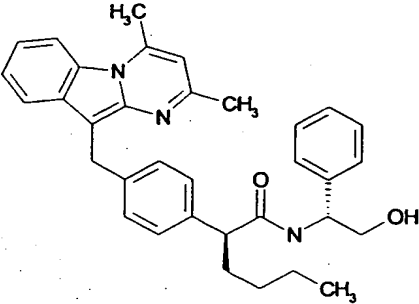
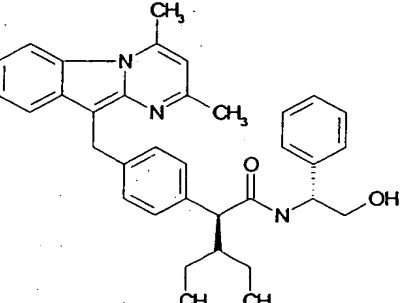
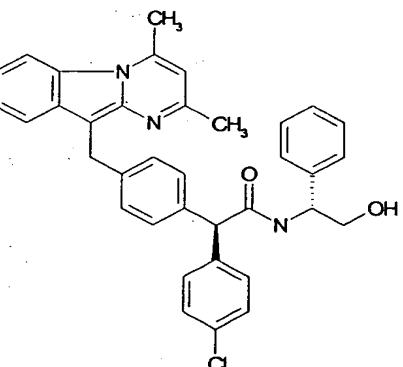
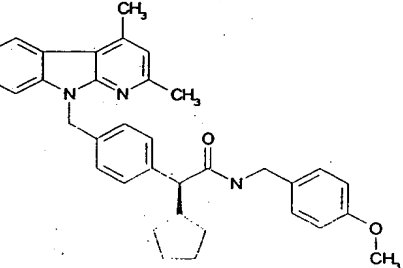
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
68		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
69		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(4-methylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
70		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-2-[4-(2-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
71		2-[4-(2,4-Dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-3-methylbutyramide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
72		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2-methyl-4-trifluoromethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
73		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-thioacetamide
74		2-Cyclopentyl-2-{4-[8-(4-fluorobenzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-phenyl}-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
75		2-{4-[8-(2-Chloro-benzyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]-phenyl}-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

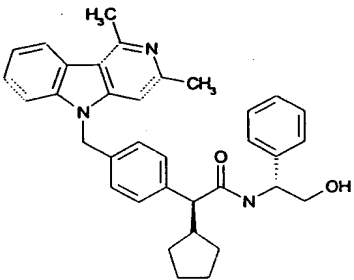
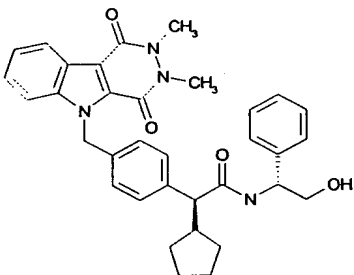
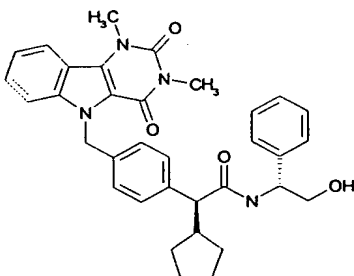
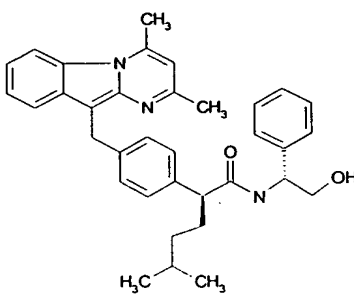
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
76		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,9-triazafluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
77		2-[4-(8-Cyclohexylmethyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
78		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-8-m-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
79		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethylpyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-[2-hydroxy-1-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
80		(2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
81		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,4,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
82		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(3-methyl-pyrido[3,2-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
83		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclohexanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

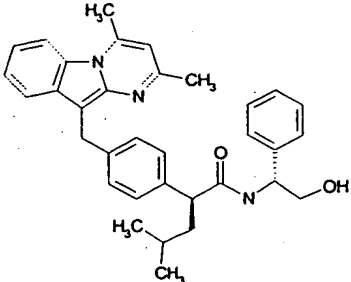
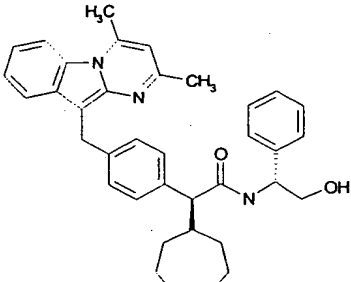
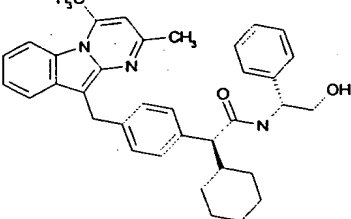
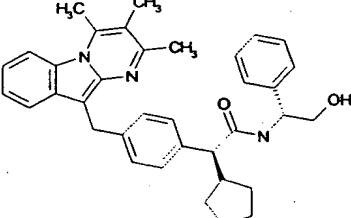
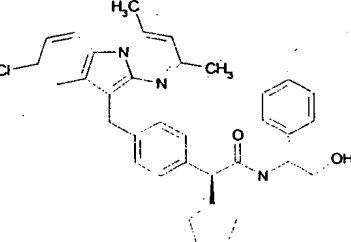
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
84		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamide
85		1-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-cyclopentanecarboxylic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
86		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-heptanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
87		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-octanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide

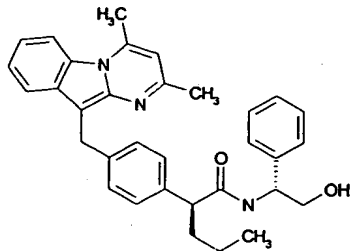
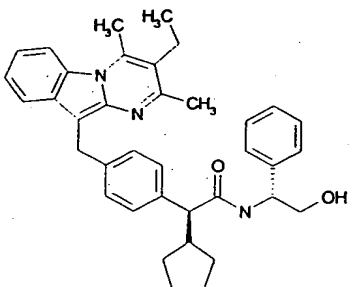
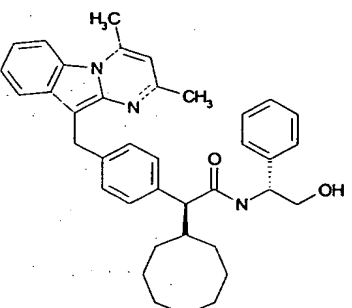
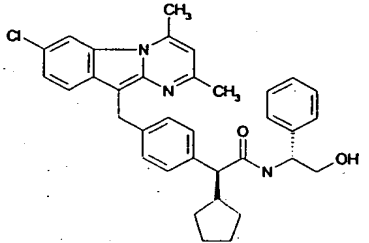
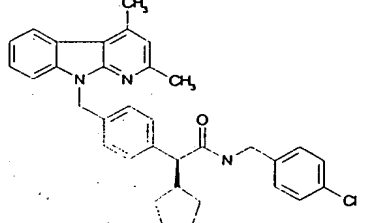
Bsp.- Nr.	Struktur	Name
88		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-hexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
89		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-3-ethyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
90		2-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
91		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamide

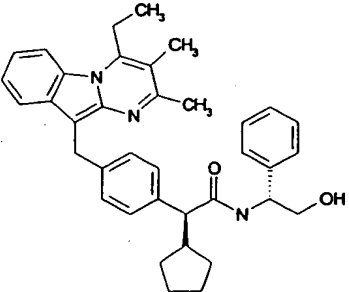
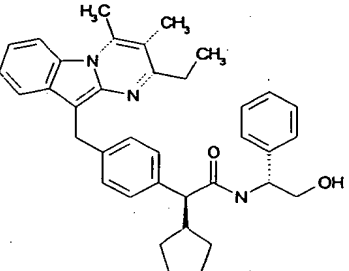
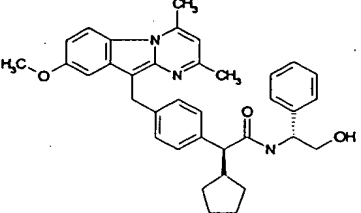
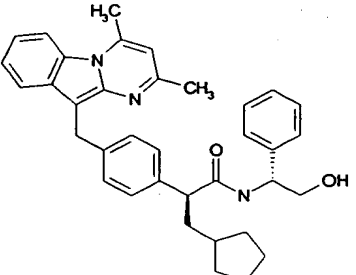
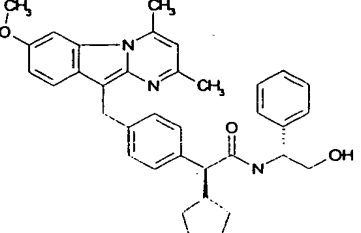
Besonders bevorzugte MTP-Inhibitoren sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen

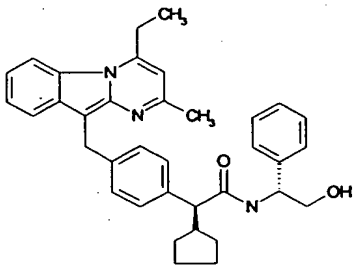
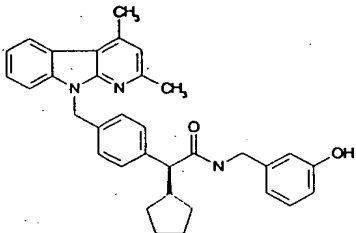
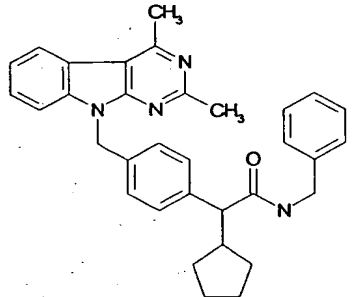
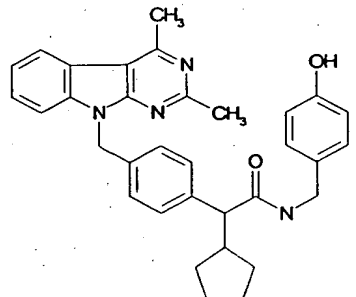
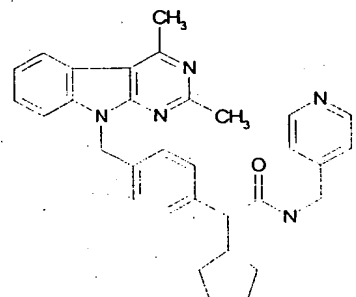
Bsp.-Nr.	Struktur	Name
92		2-Cyclopentyl-2-[4-(1,3-dimethylpyrido[4,3-b]indol-5-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
93		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,3-dimethyl-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,3,9-triazafuoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
94		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,4,9-triazafuoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
95		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-5-methylhexanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide



Bsp.- Nr.	Struktur	Name
96		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-4-methyl-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
97		2-Cycloheptyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
98		2-Cyclohexyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
99		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(2,3,4-trimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
100		2-[4-(8-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
101		2-[4-(2,4-Dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-pentanoic acid (2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-amide
102		2-Cyclopentyl-2-[4-(3-ethyl-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
103		2-Cyclooctyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
104		2-[4-(7-Chloro-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-2-cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
105		N-(4-Chloro-benzyl)-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
106		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2,3-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
107		2-Cyclopentyl-2-[4-(2-ethyl-3,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
108		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(8-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
109		3-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-propionamide
110		2-Cyclopentyl-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-[4-(7-methoxy-2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

Bsp.- Nr.	Struktur	Name
111		2-Cyclopentyl-2-[4-(4-ethyl-2-methyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamide
112		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(3-hydroxy-benzyl)-acetamide
113		N-Benzyl-2-cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
114		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-benzyl)-acetamide
115		2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-1,3,9-triaza-fluoren-9-ylmethyl)-phenyl]-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamide

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen ein breites und vielseitiges Wirkungsspektrum. Sie können z.B. eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Schlaganfall, Angina, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, Herzversagen, primärem und sekundärem Myokardinfarkt, krankhaften Veränderungen der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, Störungen der Mikrozirkulation, Proliferation glatter Muskelzellen, Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventuell einer Verschiebung der Lipoproteinanteile, erhöhten Serumlipiden, Hyperlipoproteinämien, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus = type 2 diabetes, Diabetes, Hyperglykämie, Stoffwechselstörungen wie Störung des Lipidmetabolismus, Defizienz der sauren Lipase, Speicherkrankheiten, insbesondere Fettspeicherkrankheiten, Phytosterolämie, Bluthochdruck, Fettsucht, Syndrom X, Thrombose, Pankreatitis, Verstopfung (Obstipation), Funktionsstörungen des Gehirns, zerebrovaskulärer Insuffizienz, zerebralen Durchblutungsstörungen, Apoplexie, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Ohnmacht.

Von besonderem Interesse ist die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst bzw. verursacht sind wie z.B. Arteriosklerose, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma und Syndrom X.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen der Komponenten A und B, insbesondere die spezielle Kombination von (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid und Cerivastatin, erweisen sich als überraschend vorteilhaft bei der Behandlung von

coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplex, Durchblutungsstörungen und Störungen des Fettstoffwechsels. Als Beispiel seien Dyslipidämien genannt, wie sie bei Diabetikern aber auch bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, auftreten. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender synergistischer Effekt, beispielsweise bei der Senkung der LDL (Low Density Lipoprotein)-Spiegel beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen der Komponenten A und B im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

Gegebenenfalls kann es zweckmäßig sein, die erfindungsgemäße Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren durch Zusatz von einer oder mehreren weiteren Komponenten zu ergänzen. Als Beispiel seien Vitamine, vorzugsweise alle fettlöslichen, insbesondere die Vitamine A und E genannt. Diese Vitamine oder andere Komponenten können einzeln oder auch gemeinsam zugesetzt werden. Als weiteres Beispiel für eine zusätzliche Komponente sei Acetylsalicylsäure genannt.

Unter "Dyslipidämie" soll hier entweder eine Hypertriglyceridämie oder eine Hypercholesterinämie, besonders aber eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dies kann assoziiert sein mit einer Verminderung des HDL-(High-Density-Lipoprotein)Cholesterins im Plasma oder einem gestörten HDL-C/LDL-C-Verhältnis.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von Dyslipidämien bei Diabetikern.

Aufgrund ihrer Wirkung auf die Serumlipidspiegel eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen weiterhin besonders zur Prophylaxe und Behandlung von Atherosklerose.

Weiterhin zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen durch eine über-

raschend gute Verträglichkeit aus, obwohl in der Literatur Hinweise auf nachteilige Wirkungen zu finden sind, wie z.B. Warnungen vor der Kombination von Statinen mit Lipidsenkern.

- 5 Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

- 10 Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder bevorzugt oral erfolgen.

- 15 Die Wirkstoffe der Komponenten A und B können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

- 20 Da die erfindungsgemäßen Kombinationen gut verträglich und bereits in niedrigen Dosierungen wirksam sind, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu formulieren. In diesem Fall müssen die beiden Einzelkomponenten A und B nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme zur Erreichung optimaler Effekte vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formulierungen der beiden Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren.

- 30 Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich vorzugsweise auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination“ sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die beiden Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden,

bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B. Kapseln oder Tabletten.

5 Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Applikation erlauben.

10 Die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten vorzugsweise 0,01 bis 20 mg/kg, insbesondere 0,1 bis 5 mg/kg Wirkstoff der Komponente A sowie 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente B jeweils bezogen auf kg Körpergewicht des Patienten bei oraler Applikation.

15 Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorge-

20 nannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Wirkstoffe der Komponenten A und B sind besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, daß die Einnahmезuverlässigkeit (Compliance) bei

25 Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die Anzahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Dar-

30 reichungsform so klein wie möglich sein bei voller therapeutischer Wirkstärke, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Damit lassen



sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

5

Durch Kombination der beiden Komponenten A und B und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität läßt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise läßt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts auch in

10

Fixkombinationen realisieren.

Die hier angeführten festen peroralen Darreichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

15

20

25

30

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten den Wirkstoff bzw. die beiden Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglyceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere

Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrigenzen, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

5

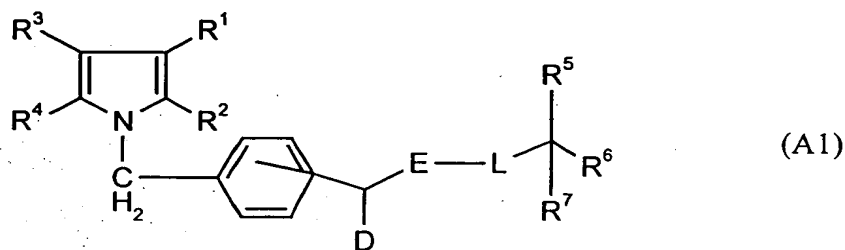
Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

10

Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

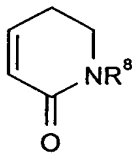
Patentansprüche

1. Verwendung einer Kombination aus mindestens einem MTP-Inhibitors als Komponente A der allgemeinen Formel (A1)



in welcher

10  $R^1$  und  $R^2$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenyl- oder Pyridylring oder einen Ring der Formel



bilden,

worin

15  $R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20  $R^3$  und  $R^4$  unter Einbezug der sie verbindenden Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring oder einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloalken- oder Oxocycloalken-Rest bilden,

wobei alle unter  $R^1/R^2$  und  $R^3/R^4$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Koh-

lenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

D für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht,

10

E für die -CO- oder -CS-Gruppe steht,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht oder für eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup> steht,

15

worin

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

20

R<sup>5</sup> für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

25

wobei die Cyclen gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes

30

Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -  
OR<sup>10</sup> oder -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>10</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>11</sup> bzw. R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Carboxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder durch eine Gruppe der Formel -O-CO-R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>15</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR<sup>16</sup> substituiert sind,

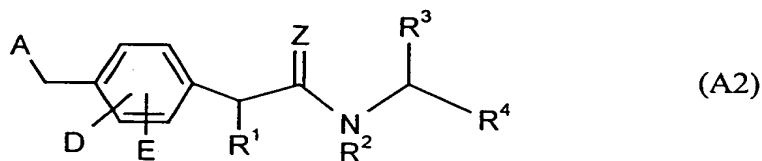
worin

R<sup>16</sup> Wasserstoff, Benzyl, Triphenylmethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht oder

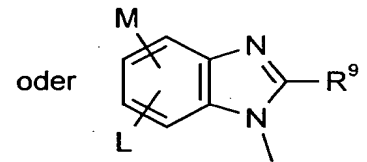
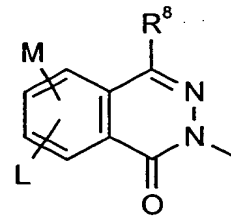
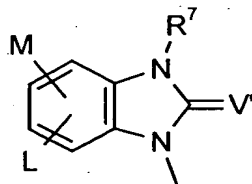
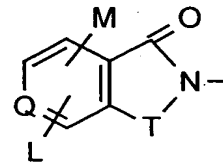
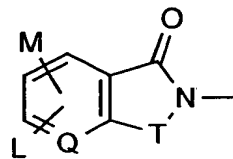
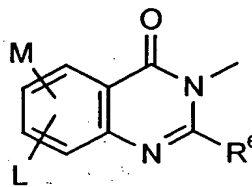
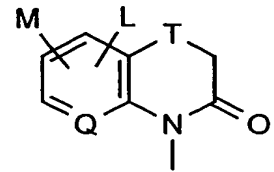
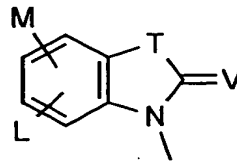
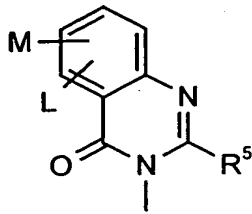
R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für die Gruppe der Formel =O stehen,

oder der allgemeinen Formel (A2)



in welcher

A für einen Rest der Formel



5

steht,

worin

10

L und M gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

Q ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

T eine Gruppe der Formel -SO<sub>2</sub> oder -CO oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

20

V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

10

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R<sup>1</sup> für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder

15

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

25

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder ver-

30



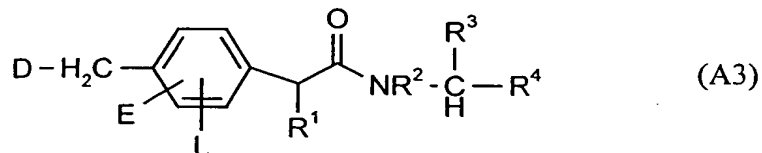
zweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^4$  für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel  $-CH_2-OH$  oder  $CH_2O-CO-R^{11}$  steht,

worin

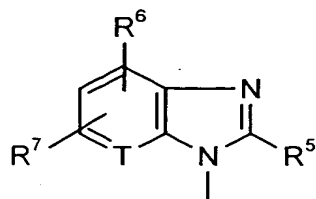
$R^{11}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A3)

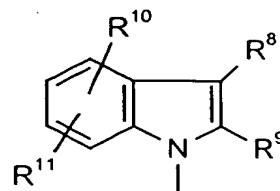


in welcher

D für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

T ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder im Fall, daß T für ein Stickstoffatom steht, R<sup>5</sup> auch Benzyl bedeuten kann,

E und L gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R<sup>1</sup> für Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder

für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen steht, oder

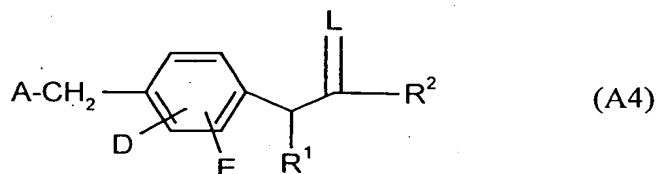
für Phenyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Phenyl, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder für eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>-OH oder CH<sub>2</sub>O-CO-R<sup>12</sup> steht,

worin

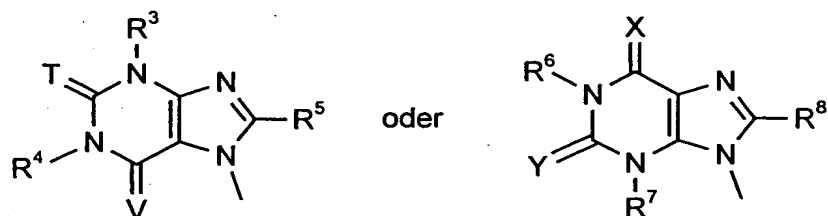
R<sup>12</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A4)



in welcher

A für einen Rest der Formel



5

steht,

worin

10

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15

T, V, X und Y gleich oder verschieden sind und

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

20

$R^5$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Halogen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Aryl

25

mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, oder durch Phenyl, Benzyl, Halogen, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_a-NR^9R^{10}$  substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

D und E gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder

für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiert sind,

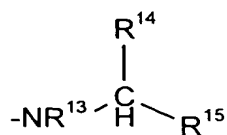
worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> haben und

mit dieser gleich oder verschieden sind,

L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R<sup>2</sup> für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



steht,

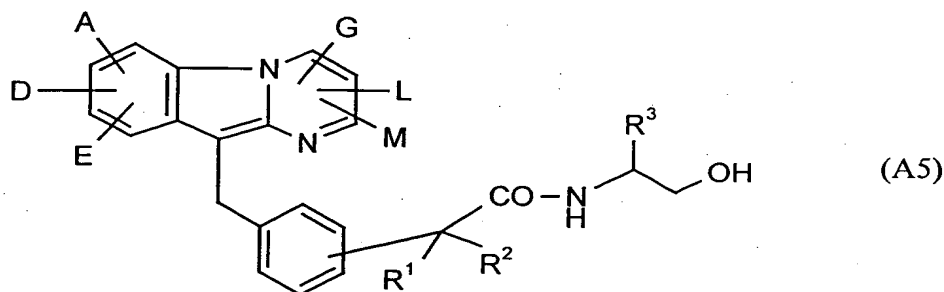
worin

R<sup>13</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>14</sup> Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

R<sup>15</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder der allgemeinen Formel (A5)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

$R^3$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^4$  oder  $-NR^5R^6$  substituiert ist,

worin

$R^4$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,



$R^5$  bzw.  $R^6$  gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff  
oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten,

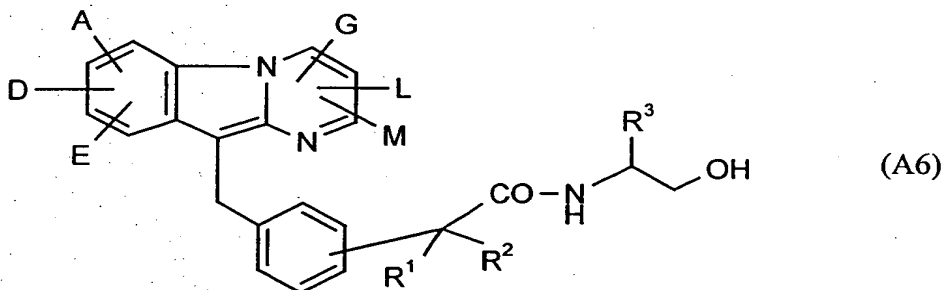
oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe  
der Formel  $-NR^7R^8$  substituiert ist,

worin

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl  
mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder der allgemeinen Formel (A6)



in welcher

A, D, E, G, L und M gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Hydroxy, gerad-  
kettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis  
zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl  
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das seinerseits durch Hydroxy

oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder  
für Phenyl stehen, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom einen 4-8 gliedrigen Cycloalkylring bilden

und

$R^3$  für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Carboxy, Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-OR^4$  oder  $-NR^5R^6$  substituiert ist,

worin

$R^4$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>5</sup> bzw. R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Phenyl, Wasserstoff  
oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten,

oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch eine Gruppe  
der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl  
mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

gegebenenfalls in einer isomeren Form und deren Salze

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren als Komponente B bei der Prophylaxe  
und Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

2. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von  
Arzneimitteln zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-  
erkrankungen, die mit metabolischen Erkrankungen oder Defiziten assoziiert  
sind.

3. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 zur Bekämpfung von  
Arteriosklerose, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, erhöhten Serumlipiden,  
Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Mischformen, die mit  
erhöhtem VLDL und erhöhten Chylomikronen kombiniert sind sowie von  
Syndrom X.

4. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der allgemeinen Formel (A1) enthält.
5. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 1 – 119 enthält.
6. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 92 – 119 enthält.
7. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente (A) eine Verbindung der Beispiele 48 oder 80 enthält.
8. Arzneimittel enthaltend eine Kombination aus einem MTP-Inhibitor als Komponente (A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor als Komponente (B) gemäß Anspruch 1 und gegebenenfalls eine oder mehrere weitere geeignete Komponenten.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination aus den MTP-Inhibitoren die Wirkstoffe 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid oder 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrimido[1,2-a]indol-10-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid und aus dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Wirkstoffe Atorvastatin, Cerivastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin oder Fluvastatin enthalten.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente A die Verbindung (2S)-2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-(1R)-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid enthält.

- 5      11.      Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Komponenten A und B mit Hilfs- und Trägerstoffen und gegebenenfalls mit weiteren Komponenten in eine geeignete Applikationsform überführt.

**Kombination von MTP-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und  
ihre Verwendung in Arzneimitteln**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Kombination aus mindestens einem ausgewählten MTP-Inhibitor (Komponente A) und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.